

Beitrag zum sekundären Lactasemangel
im Kindesalter
Versuch einer therapeutischen Beeinflussung

von
Walter Kunz
aus
Teterow / Mecklenburg

1977 0250

Aus der Kinderklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. A. Windorfer

**Beitrag zum sekundären Lactasemangel
im Kindesalter**
Versuch einer therapeutischen Beeinflussung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Walter Kunz
aus
Teterow / Mecklenburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. Rügheimer
Referent: Prof. Dr. F.C. Sitzmann
Korreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 6. 1977

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548225_0014

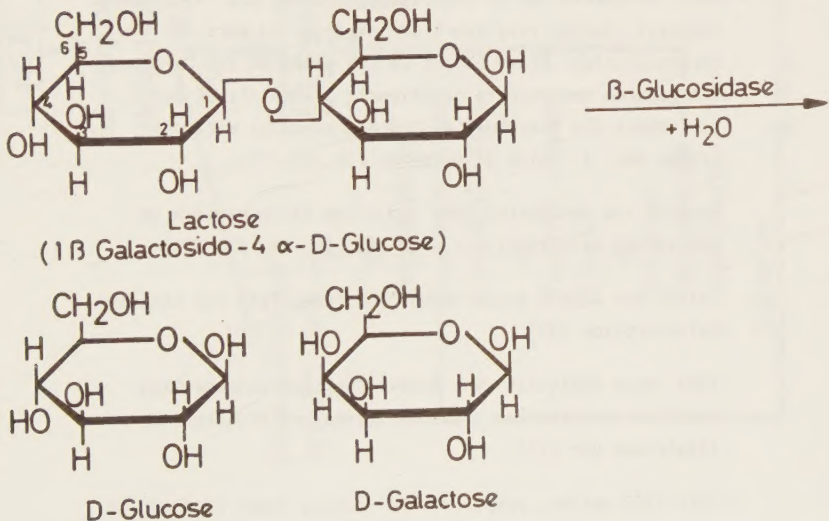
Inhalt:

	Seite
1. Physiologie und Pathologie der Disaccharidasen	1
2. a) Fragestellung	5
b) Methoden zur Diagnostik der Lactoseintoleranz	5
3. Krankengut, Beschreibung der eigenen Untersuchungen	12
4. Ergebnisse a) Kinder ohne Durchfall	14
b) Kinder mit Durchfall	16
c) Belastungsteste nach Durchfall	18
d) Belastungsteste bei gesunden Säuglingen	19
e) Wirksamkeit von Lactase 500	
α) abhängig von der Zeit	22
β) abhängig vom pH-Wert	23
f) pH-Werte im Magensaft	24
g) Durchfallbehandlung unter Lactase-Zusatz	25
5. Statistische Kontrollen	27
6. Diskussion der Ergebnisse	29
7. Zusammenfassung	33
8. Literaturverzeichnis	34

1. Physiologie und Pathologie der Disaccharidasen

Werden Disaccharide in den Epithelzellen der Dünndarmschleimhaut nicht gespalten, kann dies die Ursache eines Malabsorptionssyndroms darstellen.

Nachdem die Kohlenhydrate im Darmlumen bis auf Disaccharidgröße gespalten sind, erfolgt die weitere Verdauung intrazellulär durch im Bürstensaum des Dünndarmepithels lokalisierte Disaccharidasen. Die Lactose wird durch zwei β -Glucosidasen in Galactose und Glucose hydrolysiert.



Erst jetzt ist der weitere Transport und die Verwertung des Zuckers gewährleistet.

Ein Mangel an Disaccharidasen kann so zu einem Malabsorptions-syndrom führen. Lactasemangel ist besonders schwerwiegend, weil Lactose, ein β -Galactosido-Glucose nur durch Lactase, eine β -Galactosidase, hydrolysiert werden kann. Keine andere Disaccharidase kann diese Funktion übernehmen.

Enteritiden, hervorgerufen durch Viren, Bakterien, aber auch durch Antibiotika und Chemotherapeutika, sind klinischer Ausdruck einer (toxischen) Schädigung des Darmepithels. Die Aktivität der hier wirkenden Lactase wird vermindert. Die ungespaltene Lactose gelangt in tiefere Darmabschnitte. Der so erhöhte osmotische Druck des Darminhalts führt zu einem erhöhten Wasseranteil des Stuhles und verschlimmert den Durchfall. Gleichzeitig wird die Lactose aber auch durch Darmbakterien zu organischen Säuren, z.B. Milchsäure, abgebaut. Daraus resultiert der niedrige pH-Wert des Gärungsstuhles. Diese Säuren reizen wiederum die Darmwand. Die dadurch verursachte gesteigerte Darmmotilität verschlimmert die Diarrhoe, so daß ein circulus vitiosus (siehe Abb. 1, Seite 3) entsteht (30, 63, 77).

Lactose ist der Zucker, der von allen Disacchariden am häufigsten malassimiliert wird (17, 29, 30, 31, 63).

Holzel und andere beschrieben 1959 einen Fall von Lactose-Malabsorption (32).

1962 legte Dahlquist eine Arbeit über den Zusammenhang zwischen intestinalen Disaccharidasen und Disaccharid-intoleranz vor (22).

Seit 1963 werden, zuerst von Auricchio, immer häufiger Ergebnisse über isolierten Lactasemangel in der Dünndarmschleimhaut im Erwachsenenalter veröffentlicht (4, 9, 10, 13, 18, 25, 46, 57, 58, 61, 65, 75).

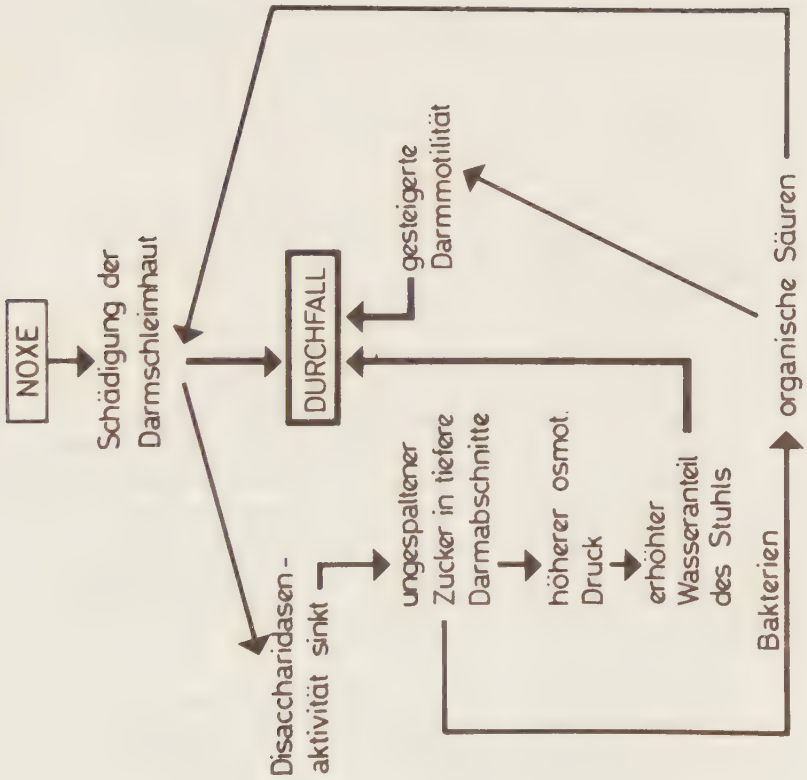


Abb. 1

Circulus vitiosus der Durchfallerkrankung bei Disaccharidasenmangel

Wir unterscheiden 2 Formen der Intoleranz: die sehr seltene, angeborene, primäre Lactoseintoleranz und die häufigere, erworbene oder sekundäre Lactoseintoleranz (28, 43, 62).

Beide Arten sind durch unterschiedlich entstandenes Lactase-defizit in der Dünndarmschleimhaut bedingt. Während das Vorkommen einer primären, angeborenen Lactoseintoleranz von manchen Autoren bestritten wird (27), sind sehr viele Fälle der anderen Form beschrieben. Lactose-Intoleranz tritt am häufigsten bei bzw. nach Durchfallerkrankungen auf (7, 10, 16, 17, 19, 24, 29, 39, 48, 56, 59, 65, 73, 75, 76).

Obwohl alle Enzymaktivitäten bei Entzündungen im Darmbereich verringert sind, kann man durch Disaccharidbelastungen meist nur die Lactoseintoleranz feststellen (41).

Disaccharidasemangel tritt auch bei (unbehandelter) Zöliakie (31, 47), angeborenen und erworbenen Immundefekten (kombinierte Immundefizienz vom Schweizer Typ, isolierter IgA-Mangel u.a.) (31), A-B-Lipoproteinämie (31), Darmwandschäden bei verschiedenen Grundkrankheiten wie Mangelernährung, schwere Eisenmangelanämie, Enteritis regionalis, Colitis ulcerosa, Lymphome des Darms, Lambliasis, Antibiotika (Neomycin), Mucoviscidose, exokrine Pankreasinsuffizienz, endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus u.a.), Zystinose, Sojaproteinintoleranz u.a. auf (1, 14, 15, 21, 23, 31, 33, 45, 47, 66, 67, 71).

Untersuchungen über die Lactoseverträglichkeit kommen bei den verschiedenen Völkern zu unterschiedlichsten Ergebnissen. Abhängig von der ethnischen Abstammung findet man bei ca. 5 % der Erwachsenen in Europa, bei 20 - 40 % am Mittelmeer und bis zu 80 - 100 % in manchen afrikanischen und südost-asiatischen Gebieten Lactasemangel. Das führt bei lactosereicher Nahrung zu den oben beschriebenen Intoleranzerscheinungen (12, 20, 26, 49, 50, 57, 64, 65, 66, 73, 74).

Arbeiten über die Möglichkeit einer Anpassung des Lactase-spiegels an das Milchzuckerangebot kommen zu verschiedenen Ergebnissen (61, 62). Unterschiedliche Standpunkte gibt es in der Frage, ob der primäre Lactasemangel ein genetisches oder ein erworbenes Defizit darstellt (3, 13, 36, 37, 40, 43, 61).

2. Fragestellung und Methodik:

- a) Es stellt sich die Frage, ob ein seit kurzem zur Verfügung stehendes, peroral zu verabreichendes Enzympräparat zu-
mindest die diagnostischen Kriterien eines vorübergehenden Lactasedefizits beeinflussen kann, so daß es routinemäßig in der Klinik und Praxis eingesetzt werden sollte.

Wie anfangs erwähnt, führt das Lactasedefizit bei Durchfall-erkrankungen zur häufigsten Form aller beschriebenen sekundären Lactoseintoleranz.

- b) Zu ihrer Diagnostik werden folgende Methoden angewendet:
(6, 35, 38, 42, 44, 51, 55, 72, 75, 77)

- 1) Messung des Stuhl-pH-Wertes
- 2) Nachweis von reduzierenden Zuckern im Stuhl
- 3) Toleranzteste mit Lactose
- 4) Bestimmung des L-Lactatgehaltes im Stuhl.

- 1) Der pH-Wert des Stuhls wird mit Indikatorpapier gemessen. Fester Stuhl wird zwischen zwei Objektträgern gequetscht, man befeuchtet das Papier mit der ausgepreßten Flüssigkeit und vergleicht den Farbwert mit einer Skala.

- 2) Der Nachweis von reduzierenden Zuckern erfolgt mit Clinitest-Tabletten. Dazu werden zwei Volumina Wasser und ein Volumen Stuhl vermischt. In einem Teströhrchen werden ungefähr 1 cm³ dieser Aufschwemmung und eine Clinitest-Tablette zusammengegeben. Ca. 15 sec. nach Beendigung des Aufwallens wird der Farbwert der Probe mit einer Tabelle verglichen. So lassen sich reduzierende Zucker auch grob halbquantitativ nachweisen.

Für den Glucosenachweis mit Clinistix wird eine gleiche Probe bereitet. (Clinistix ist ein spezifischer Enzymtest für Glucose nach der Glucose-Oxidase-Methode.) Ist dieser Test negativ, der erste dagegen positiv, spricht dies für das Vorhandensein reduzierender Zucker (Galactose, Fructose, Maltose oder Lactose).

- 3) Bei einem Teil der durchfallkranken Säuglinge wurden nach Genesung orale Lactosebelastungsteste durchgeführt. Nach 8-stündigem Fasten wurden 2 g/kg Körpergewicht Lactose oral verabreicht. Der Blutzuckerspiegel wurde bei 0, nach 15, 30, 45, 60 und 90 Minuten gemessen. Stieg der Glucosespiegel um mehr als 30 mg/100 ml über 0-Wert an, wurde die Darmaktivität als (wieder) normal betrachtet.

Stieg der Glucosespiegel nicht so weit an, wurde ein Toleranztest mit den Monosacchariden Galactose und Glucose wiederholt.

- 4) Der Lactatgehalt des Stuhls wurde hier nach einer enzymatischen Methode mit der Boehringer-Testkombination (Best.Nr. 15972) bestimmt.

a) Prinzip der Methode:

L-Lactat + NAD L-Lactatdehydrogenase Pyruvat + NADH + H⁺
(Nur L-Lactat wird bestimmt. Es repräsentiert den Milchsäuregehalt des Stuhls ausreichend (76).)

b) Geräte:

Analysenwaage, Pistill-Homogenisator, Eppendorf Zentrifuge 3200 (12000 U/min.), Eppendorf-Photometer, Gefriertrocknungsanlage.

c) Reagenzien:

1. Puffer: 0,5 M Glycin, 0,4 M Hydrazin, pH 9 (Konzentration der Lösung) (= Lösung 1)
2. ca: 27 mM Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Lösung (= Lösung 2)
3. L-Lactat-Dehydrogenase (5 mg Protein/ml), als Suspension (= Lösung 3)

Kontrollreagenzien:

Testkombination Precipath S

Testkombination Precinorm S

Lactat-Eichsubstanz (1 N L-Lactat-Lösung)

d) Vorgehen:

0,5 g Stuhl werden in ein dickwandiges Reagenzglas eingewogen. Dazu werden 4,5 ml Perchlorsäure (0,3 n) gegeben. (Günstigste Verdünnung, gleichzeitig Enteiweißung). Das Gemisch wird mit einem Pistill-Homogenisator zerrieben, die Suspension anschließend zentrifugiert. Der Überstand wird zur enzymatischen Bestimmung verwendet. Es ist wichtig, daß dieser klar ist, ansonsten ist eine Filtrierung erforderlich. Kohlefilterpapier darf aber nicht verwendet werden. Es führt zu Aktivitätsverlusten des Lactats. Ließ sich der Überstand trotzdem nicht

vollständig klären, so wurde versucht, den Fehler später mit Hilfe eines inneren Standards auszugleichen (siehe Abb. 2).

In Plastikröhrchen (1,5 ml Inhalt) pipettieren:

	Leerwert	Probe
Lösung 1 (Puffer)	1,0 ml	1,0 ml
Enteiweißter klarer Oberstand	-	0,1 ml
Perchlorsäure (ca. 0,6 N)	0,1 ml	-
Lösung 2 (NAD)	0,1 ml	0,1 ml
Lösung 3 (Suspension von L-Lactat-Dehydrogenase)	0,01 ml	0,01 ml

mischen, genau 60 min. bei 25 Grad C stehen lassen, in Halbmikro-Glasküvetten von 1 cm Schichtdicke gießen und Extinktion der Probe (E_p) und des Leerwertes (E_L) gegen Luft messen, bei einer Wellenlänge von 366 nm.

Prinzip: „innerer Standard“

LDH: 0.01 ml	LDH: 0.01 ml	LDH: 0.01 ml
NAD: 0.1 ml	NAD: 0.1 ml	NAD: 0.1 ml
aqua dest. 0.05 ml	Lactat-Standard 0.05 ml	aqua dest. 0.05 ml
Überstand (Probe) 0.05 ml	Überstand (Probe) 0.05 ml	Lactat-Standard 0.05 ml
Puffer: 1 ml	Puffer: 1 ml	Puffer: 1 ml
▼	▼	▼
Extinktion 1 = Aktivität der Probe + Einfluss der Trübung : 2	Extinktion 2 = Aktivität der Probe + Einfluss der Trübung + bekannte Aktivität des Lactatstandards	Extinktion 3 = Aktivität des Lactatstandards

Extinktion 2 - Extinktion 1 = Standard + Einfluss der Trübung

(Extinktion 2 - Extinktion 1) - Extinktion 3 = Einfluss der Trübung

Aktivität der Probe = 2 × Extinktion 1 - Einfluss der Trübung

Abb. 2

f) Eichung der Methode und Berechnung:

Die Berechnung des Metabolitgehalts an L-Lactat erfolgte durch Multiplikation der Extinktion mit einem Faktor, der mit Hilfe der Eichkurve gewonnen wurde. Die Kurve wurde mit einer Verdünnungsreihe von 1 N Lactatlösung ermittelt. Es wurde lediglich der Überstand aus einem Ansatz 0,2 ml Perchlorsäure (0,6 N) und 0,2 ml Lactatlösung bekannter Konzentration in oben beschriebener Weise benützt.

Die Versuche zeigten, daß die Beziehungen zwischen ΔE und Lactatkonzentration über den Bereich 1 der Extinktion hinaus nicht mehr dem Lambert-Beer'schen Gesetz folgen. Barbiers ermittelte in seinen Versuchen allerdings noch einen kleineren linearen Bereich (54).

1) Mit der Eichlösung (bekannter Lactatgehalt (c)) wurde der Faktor aus c und der Extinktion (E) experimentell ermittelt (siehe Seite 11)

$$c = \text{Faktor} \times E$$

$$E = E_{EL} - E_L \quad (E_{EL} = \text{Extinktion der Eichlösung})$$

$$E_L = \text{Extinktion Leerwert})$$

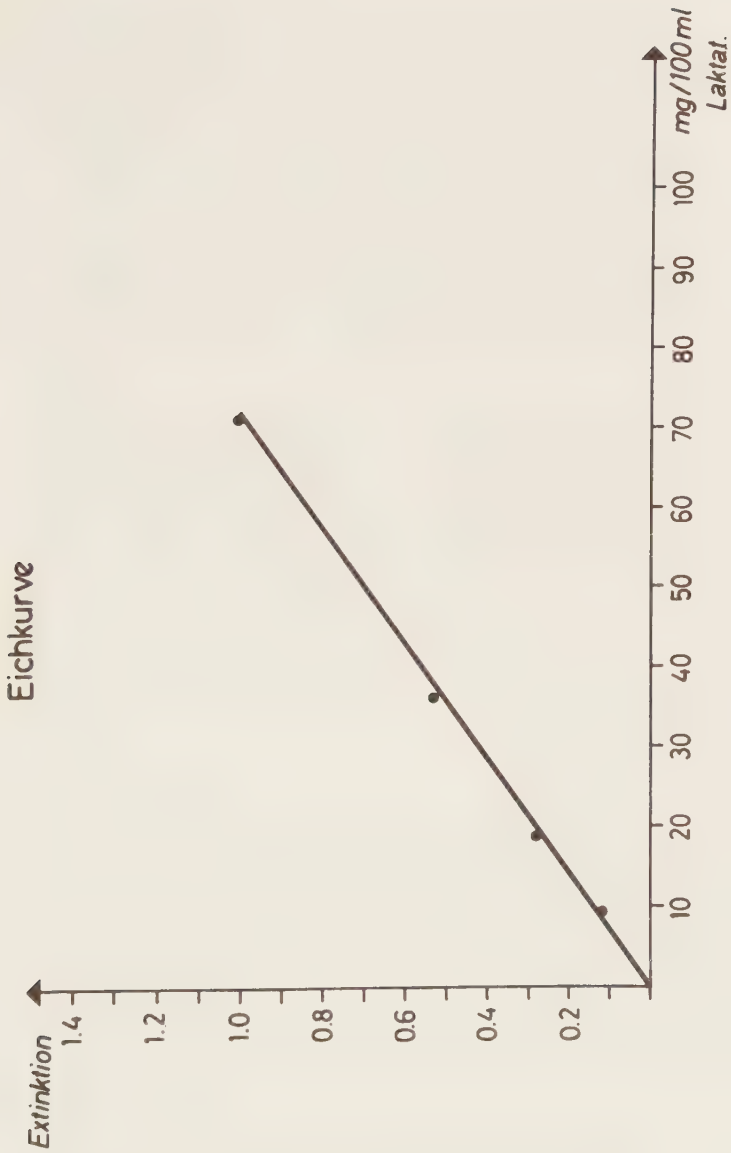
$$\text{Faktor} = \frac{c}{E}$$

$$= 66,7$$

2) Unter Berücksichtigung des Verdünnungsverhältnisses
Stuhl: Perchlorsäure muß dieser Faktor mit 5 multipliziert werden. = 333,5

$$c = E \times 333,5$$

(E hier: Extinktion der Probe - Extinktion des Leerwertes)



Experimentell ermittelte Eichkurve zur Bestimmung des Proportionalitätsfaktors

Bei Kindern mit Durchfällen wurde der Lactatgehalt (Metabolitgehalt) auf das Frischgewicht des Stuhls bezogen. Dieser wird nach Bergmeyer (11) so definiert: "Vom Metabolit-Gehalt eines Gewebes soll dann gesprochen werden, wenn der Analysenwert auf das Frischgewicht des betreffenden Gewebes bezogen wird. Die Verteilung des Metaboliten innerhalb des Gewebes auf verschiedene Zelltypen und deren intracelluläre Abteilungen, auf die Blutgefäße und den interstitiellen Raum bleibt dabei unberücksichtigt. Mit dem Begriff der Metabolit-Konzentration beziehen wir uns auf den lösenden Raum einer bestimmten Abteilung des Gewebes."

In der Literatur ist der Lactatgehalt des Stuhls häufig auf Feuchtgewicht bezogen (44). Bei der Gruppe von Kontrollkindern ohne Durchfälle wurden die Stühle gefriergetrocknet. Durch Multiplikation mit einem Faktor (F_2) konnte der Lactatgehalt auf Trockengewicht bezogen werden.

Berechnung des Faktor F_2 :
$$F_2 = \frac{\text{Feuchtgewicht}}{\text{Trockengewicht}}$$

3. Krankengut

Die hier geschilderten Untersuchungen wurden bei 34 Kindern ohne Durchfall und bei 31 Kindern mit Durchfall durchgeführt, wobei frische Stuhlproben verwendet wurden. Es ist wichtig, daß der Stuhl nicht mit Urin in Verbindung kommt. Auch darf die Windel keinen Teil des Wassers im Stuhl aufgesaugt haben. Am besten gewinnt man daher die Stuhlproben mit dem Darmrohr.

10 durchfallerkrankte Säuglinge erhielten zusätzlich zur Heilnahrung noch ein Lactase-Präparat.*

* Lactase 500, Firma Dr. E. Fresenius, Chemisch-Pharmazeutische Industrie KG

(Pro 200-ml-Flasche wurden 500 mg des Präparats Lactase 500 verabreicht). Auch bei deren Stühlen wurde pH-Wert, Clinistix und Clinitest und Lactatspiegel bestimmt.

Außerdem wurden 11 gesunde Säuglinge je zweimal mit Lactose belastet. Beim zweiten Male wurden jeweils das Lactase-Präparat sofort nach der Mahlzeit gegeben.

In vitro wurde das zeitliche Wirkungsmaximum von Lactase 500 bestimmt: 1 g Lactose wurde dabei in 20 ml Wasser aufgelöst, 0,5 g Lactase wurden dazu gegeben. Der Glucosegehalt der Lösung, als Maß für die Lactasewirkung, wurde alle 5 min. gemessen.

Mit Salzsäure bzw. mit Natronlauge wurden wässrige Lösungen vom pH-Wert 1 bis 8,2 hergestellt. In jeweils 20 ml wurde 1 g Lactose aufgelöst, 0,5 g Lactase wurde hinzugegeben. Nach 15 min. wurde die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Perchlorsäure gestoppt (Zerstörung der Lactase). Die Glucosepiegel der Lösungen wurden verglichen.

Mit Indikatorpapier wurde der pH-Wert im Magensaft von gesunden Säuglingen vor, während und nach der Fütterung bestimmt.

4. Ergebnisse

(zum Verständnis der anzuführenden Ergebnisse sei die Tabelle 1 mit den verwendeten Milchen und deren Lactosegehalt angeführt)

a) Stuhluntersuchungen bei Kindern ohne Durchfall:

Nr.	Alter	Nahrung	pH	Clinitest	Clinistix	Lactat (mg/100 g) auf a) Feuchtgew. b) Trockengew.
1	1 Mo	Nidina	6,8	+	-	46 129
2	1 Mo	Nidina	6,6	+	-	37 88,8
3	1 Mo	Nidina	6,4	+	-	61 158,6
4	1 Mo	Hippon I	6,8	+	-	28 67,2
5	2 Mo	Nidina	6,6	+	-	61 158,6
6	2 Mo	Nidina	6,8	+	-	41 123
7	2 Mo	Nidina	6,8	+	-	38 83,6
8	2 Mo	aletemil	6,8	+	-	54 129,6
9	3 Mo	Hippon II	6,4	+	-	62 136,4
10	3 Mo	Brei, Hippon II	6,4	+	-	73 167,9
11	4 Mo	aletemil, Breie	6,8	-	-	23 59,8
12	4 Mo	Hippon II, Brei	6,8	+	-	58 168,2
13	5 Mo	Breie, Hippon II	6,6	+	-	72 194,4
14	5 Mo	Hippon II, Breie	7,0	-	-	32 102,4
15	5 Mo	Breie, Humana Heil	7,2	-	-	42 105

Nr.	Alter	Nahrung	pH	Clinitest	Clinistix	Lactat (mg/100 g) auf	
						a) Feuchtgew.	b) Trockengew.
16	6 Mo	Breie, Humana II	7,0	-	-	30	87
17	6 Mo	Breie, Beba	6,8	-	-	22	70,4
18	6 Mo	Breie, Humana baby-fit	7,0	+	-	47	131,6
19	7 Mo	Breie, Hippon II	7,0	-	-	44	105,6
20	7 Mo	Breie, Hippon II	6,8	+	-	54	145,8
21	7 Mo	Hippon II, Breie	6,4	+	-	62	173,6
22	7 Mo	Breie, Hippon II	6,8	+	-	52	114,4
23	7 Mo	Breie, Hippon II	6,8	-	-	34	102
24	7 Mo	Breie, Hippon II	7,0	-	-	22	52,8
25	7 Mo	Hippon II, Breie	6,2	+	-	85	229,5
26	8 Mo	Breie, Hippon II	6,6	+	-	31	86,8
27	8 Mo	Breie, Humana II	7,2	-	-	29	78,3
28	9 Mo	Breie, Humana II	7,0	-	-	29	72,5
29	9 Mo	Kleinkinderkost	6,8	+	-	33	72,6
30	11 Mo	Kleinkinderkost	7,2	-	-	37	96,2
31	11 Mo	Kleinkinderkost	6,6	+	-	83	240,7
32	11 Mo	Kleinkinderkost	7,2	-	-	28	89,6
33	12 Mo	Kleinkinderkost	6,2	-	-	46	129
34	12 Mo	Kleinkinderkost	6,8	+	-	47	126,9

b) Stuhluntersuchungen bei Kindern mit Durchfall:

Nr.	Alter	Nahrung	pH	Clinitest	Clinistix	Lactat (mg/100 g)
1	1 Mo	KS/RS	5,8	-	-	45
2	1 Mo	Nidina	6,7	-	-	35
3	1 Mo	Daucaron	4,8	+	-	298
4	1 Mo	KS/RS	5,8	-	-	36
5	1 Mo	RS/Daucaron	6,8	-	-	73
6	1 Mo	Hippon I	6,0	-	-	138
7	2 Mo	Multival plus	6,2	+	-	120
8	2 Mo	Hippon I	4,8	+	-	332
9	2 Mo	Nidina	5,4	+	-	190
10	3 Mo	KS/RS	6,4	-	-	30
11	3 Mo	Hippon I	6,2	+	-	139
12	3 Mo	KS/RS	5,4	+	-	169
13	3 Mo	KS/RS	6,7	-	-	90
14	4 Mo	Nidina	6,0	+	+++	98
15	4 Mo	Hippon I, KS/RS	5,4	+	-	400
16	4 Mo	Milumil, KS/RS	5,8	+	-	73
17	5 Mo	Nidina, Breie	6,4	-	-	31
18	5 Mo	KS/RS, Nidina	5,2	+	-	412
19	6 Mo	Nidina, Breie	5,8	+	+++	79
20	7 Mo	Reis, Karotten, Quark 2/3-Milchbrei	5,1	+	-	180

Nr.	Alter	Nahrung	pH	Clinitest	Clinistix	Lactat (mg/100 g)
21	7 Mo	KS/RS	5,8	+	+++	54
22	7 Mo	KS/RS	5,4	+	-	273
23	8 Mo	Hippon I	5,4	+	-	450
24	8 Mo	Nidina, Breie	6,7	+	-	174
25	8 Mo	KS/RS	5,8	+	-	143
26	8 Mo	KS/RS	5,2	+	-	270
27	10 Mo	KKK	6,0	+	-	149
28	10 Mo	KS/RS	5,8	+	-	210
29	12 Mo	KKK	4,6	-	-	162
30	12 Mo	KKK	6,7	+	-	80
31	12 Mo	KKK	6,4	-	-	73

KS/RS = Karotten-/Reisschleim

KKK = Kleinkinderkost

c) Belastungsteste nach Abklingen der Durchfallerkrankungen:

Nr.	mit Lactose (2g/kg KG)	Galactose/Glucose
1	norm.	-
2	(eiweißverlierende Enteropathie)	
3	norm.	-
4	"	-
5	"	-
6	"	-
7	"	-
8	"	-
9	"	-
10	path.	norm.
11	norm.	-
12	path.	norm.
13	norm.	-
14	-	-
15	norm.	-
16	"	-
17	"	-
18	"	-
19	"	-
20	"	-
21	"	-
22	"	-
23	"	-
24	"	-
25	"	-
26	"	-
27	"	-
28	"	-
29	-	-
30	norm.	-
31	-	-

d) Lactosebelastung gesunder Säuglinge

mit 2 g Lactose/kg Körpergewicht

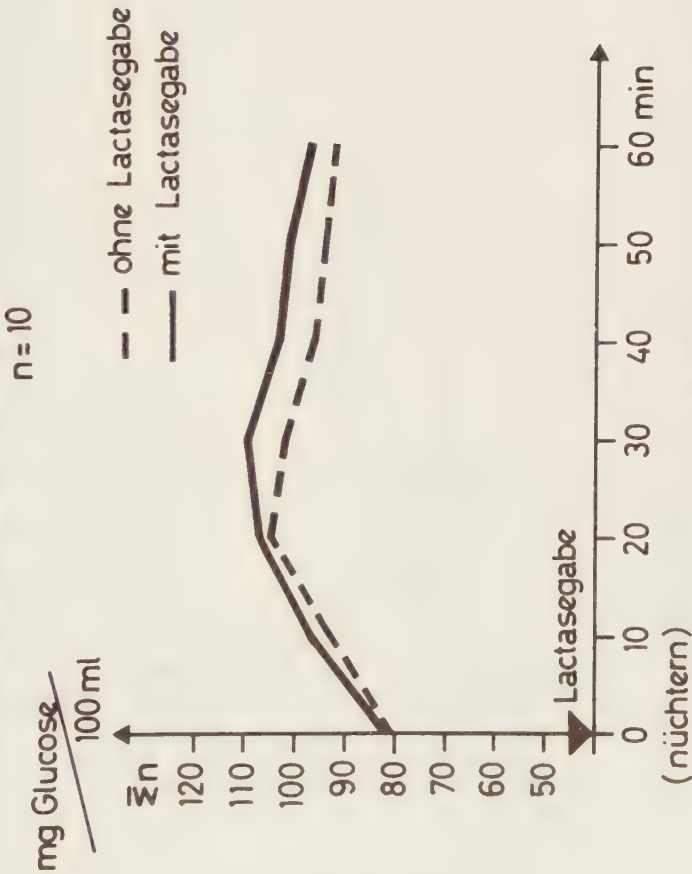
	Alter	Blutglucosespiegel in mg/100 ml	
		ohne Lactasegabe	mit Lactasegabe
1.	1 Monat	83	81
		98	91
		129	88
		! 133	92
		125	109
		109	102
		97	96
2.	4 Monate	80	82
		114	! 132
		120	116
		129	115
		110	111
		106	107
		100	187
3.	12 Tage	86	91
		90	98
		97	118
		90	123
		89	123
		90	! 133
		95	130
4.	3 1/2 Monate	92	88
		127	168
		123	! 188
		96	130
		78	97
		71	80
		85	74
5.	6 Monate	106	95
		89	109
		89	133
		81	! 144
		96	125
		114	133
		100	133

Der erste Wert jeder Spalte = Nüchternwert,
dann 10, 20, 30, 40, 50 und 60 min. nach Trunk.

6.	2 Monate	100	96
		127	114
		136	119
		174	128
		189	118
		! 203	114
		200	112
7.	2 Monate	97	88
		94	124
		107	! 138
		115	123
		114	101
		97	96
		81	94
8.	2 Monate	77	105
		! 112	87
		112	59
		101	101
		87	99
		81	97
		90	65
9.	2 Monate	70	74
		64	55
		91	104
		96	105
		108	101
		! 117	88
		114	53
10.	1 Monat	57	53
		72	47
		99	63
		102	46
		99	48
		85	56
		85	! 127
11.	1 Monat	60	53
		75	53
		89	62
		87	! 118
		71	! 124
		81	124
		86	110

-höherer Anstieg gegenüber Nüchternwert: 4 x ohne Lactasegabe
7 x mit Lactasegabe

Lactosebelastungen gesunder Säuglinge (Alter 12 Tage - 6 Monate)

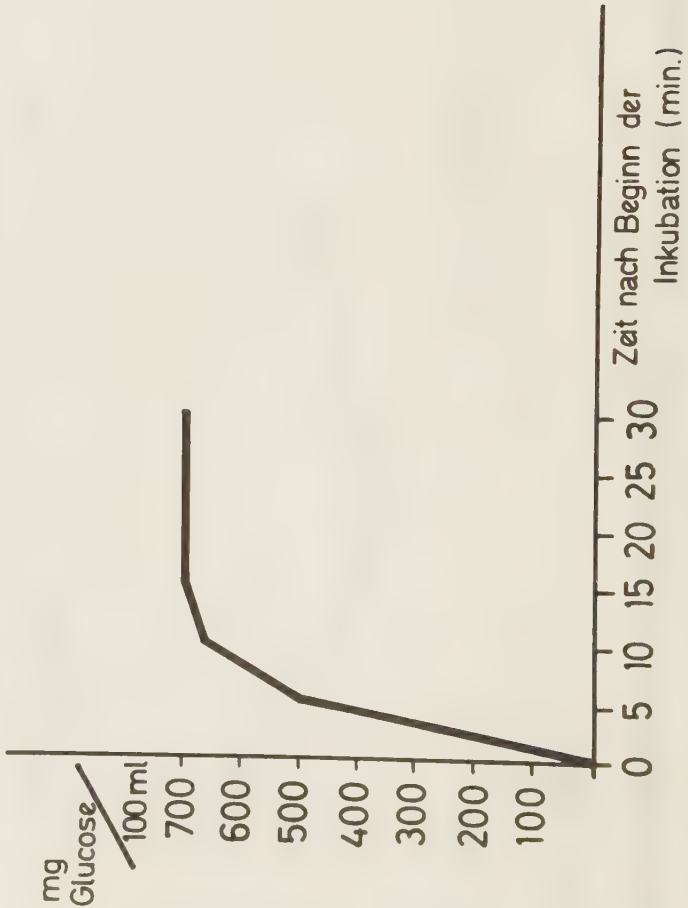


*) Werte des 6. Kindes sind ausgelassen

Lactosebelastungen gesunder Säuglinge ohne und mit Lactasegabe

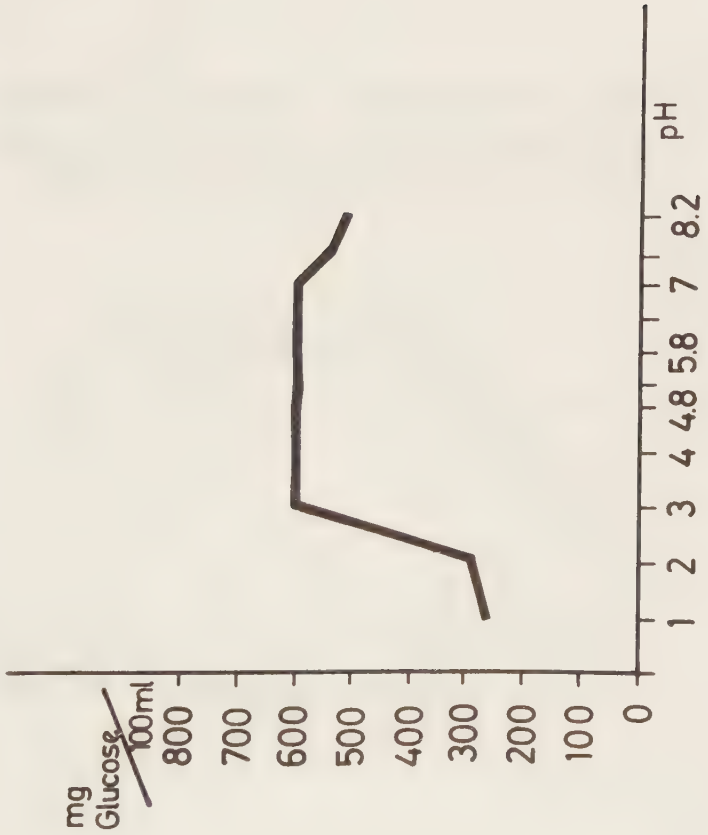
* siehe Seite 20 (Ergebnisse der Belastungen des 6. Kindes sind unwahrscheinlich)

Ermittlung des zeitlichen Maximums der Wirksamkeit von Lactase 500



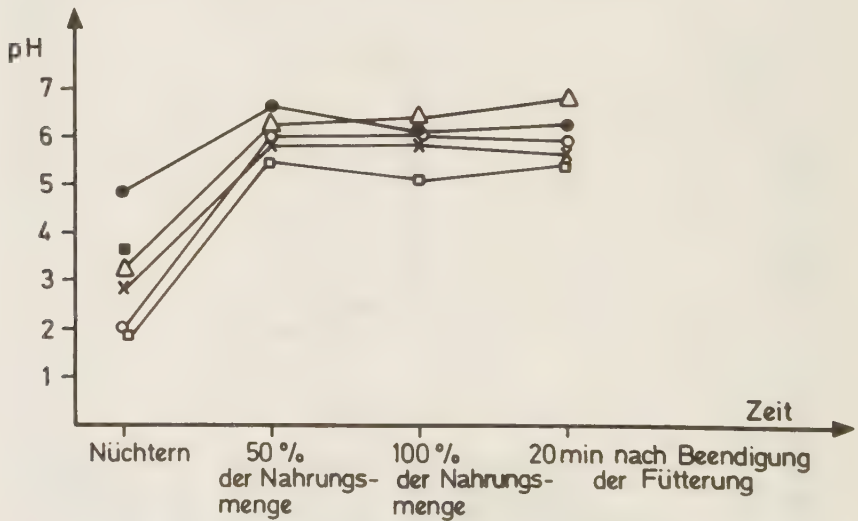
e) α) Wirksamkeit von Lactase 500 abhängig von der Zeit

Wirksamkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert
(in vitro)



e) β) Wirksamkeit von Lactase 500 in Abhängigkeit vom pH-Wert

pH-Werte des Magensaftes bei 5 Monate alten Säuglingen (n = 6) vor, während der Fütterung (50% der Nahrungsmenge und 100 %) und 20 min nach Beendigung der Fütterung.



f) pH-Werte des Magensaftes bei Säuglingen

g) Ergebnisse bei Kindern mit Durchfällen unter Lactase-Zusatz

Zu jeder Mahlzeit wurde ein Beutel Lactase 500 (0,5 g Lactase) verabreicht.

Nr.	Alter	Nahrung	pH	Clinitest	Clinistix	Lactat mg/100g bezogen auf Feuchtgewicht
1	2 Mo	Humana-Heilnahrung	6,2	neg.	neg.	68
2	3 Mo	Humana-Heilnahrung	5,2	pos.	neg.	160
3	3 Mo	Humana-Heil/ Karotten-/Reisschleim	5,6	schwach pos.	neg.	183
4	4 Mo	Karotten-/Reisschleim	6,0	schwach pos.	neg.	164
5	4 Mo	Humana-Heilnahrung	6,0	neg.	neg.	76
6	5 Mo	Humana-Heilnahrung	5,0	pos.	neg.	202
7	5 Mo	Karotten-/Reisschleim	6,4	neg.	neg.	45
8	6 Mo	Humana-Heilnahrung	4,8	pos.	neg.	282
9	6 Mo	Karotten-/Reisschleim	6,8	neg.	neg.	66
10	7 Mo	Karotten-/Reisschleim	6,8	neg.	neg.	35

Tabelle 1:

Lactosegehalt verschiedener Säuglingsnahrung:

Nahrung	Lactosegehalt in g/100 ml trinkfer- tiger Nahrung	Lactosemenge in g/kg Körpergewicht und Tag, wenn Trinkmenge 1/6 1/5 des Körpergewichts beträgt	
aletemil	4,6	8,28	9,2
al 110	0,05	0,09	0,1
Beba	3,8	6,84	7,6
Eledon	3,7	6,66	7,4
Hippon I	3,2	5,76	6,4
Hippon II	4,4	7,92	8,8
Humana I	7,3	13,14	14,6
Humana II	7,3	13,14	14,6
Humana baby-fit	3,1 - 3,6	5,58 - 6,48	6,2 - 7,2
Humana-Heilnahrung	3,2	5,76	6,4
Humana-Heilnahrung mit MCT	1,0	1,8	2,0
Multival plus	0	0	0
Nan	7,7 - 7,9	13,86 - 14,22	15,4 - 15,8
Nidina	3,0	5,4	6,0

Der Begriff Kleinkinderkost wurde verwendet, wenn schon Brot,
Brei, Obst, zerkleinertes Fleisch etc. gefüttert wurden.

5. Statistische Kontrollen:

a) Normalverteilung der Ergebnisse (mg Lactat/100 g Stuhl)
auf Feuchtgewicht sowie auf Trockengewicht bezogen.

a 1) auf Feuchtgewicht bezogen:

$$\bar{x} = 45,0$$

$$n: 35$$

$$s = 16,9$$

$$FG = (n-1) = 34$$

$$\bar{s} = 5,8$$

95 % Vertrauensgrenze des Mittelwertes (untere) : 39,2

95 % Vertrauensgrenze des Mittelwertes (obere) : 50,8

$$\bar{x} - 2s = 11,2$$

$$\bar{x} + 2s = 78,8$$

a 2) auf Trockengewicht bezogen:

$$\bar{x} = 118,34$$

$$n: 35$$

$$s = 45,62$$

$$FG = (n-1) = 34$$

$$\bar{s} = 15,67$$

95 % Vertrauensgrenze des Mittelwertes (untere) : 102,67

95 % Vertrauensgrenze des Mittelwertes (obere) : 134,01

$$\bar{x} - 2s = 27,10$$

$$\bar{x} + 2s = 209,58$$

Statistischer Nachweis des signifikanten Unterschieds zwischen Metabolitengehalt an Lactat in durchfälligen und normalen Stühlen jeweils auf das Feuchtgewicht bezogen:

$$\bar{x}_1 = 45,0$$

$$s_1 = 16,9$$

$$\bar{x}_2 = 161,5$$

$$s_2 = 118,2$$

F - Test:

$$f_1 = 30$$

$$f_2 = 34$$

$$F(T) = 2,01$$

$$F = 49,13$$

t - Test für heterogene Varianzen:

$$f = 31$$

$$t(u) = 2,0395$$

$$t(o) = 2,7441$$

$$t = 5,4399 (*)$$

(*) p ist kleiner als 0,0010

6. Diskussion der Ergebnisse:

Die Ergebnisse der pH-Wert-Messung des Stuhls und der Toleranztestes nach Abklingen der Durchfälle entsprechen den Erfahrungen aus anderen Arbeiten (38, 31, 55). Allerdings wurden dort die Toleranztestes ca. 30 Tage nach klinischer Gesundung durchgeführt, während unsere Ergebnisse schon 14 Tage nach Normalisierung der Stühle ermittelt wurden. Bei den unterschiedlichen pH-Werten der gleichen Gruppe ist vielleicht daran zu denken, daß ein hoher Eiweißgehalt der Nahrung puffert. So ist bei stark positivem Clinitest (Vorhandensein reduzierender Zucker) manchmal kein so ausgesprochen niedriger pH-Wert zu finden, der dem Gärungsstuhl entsprechen müßte.

Der normale Stuhl-pH-Wert wird zwischen 6,0 und 7,5 liegend angegeben. Gärungsstuhl zwischen 5,0 und 6,0. Fäulnisstuhl hat einen pH-Wert über 7,5 (69).

Auf zwei Fehlerquellen, die bei der Auswertung von Toleranztesten bei Kindern berücksichtigt werden sollten, sei hier hingewiesen. Wie Niessen et al. feststellten, tritt manchmal durch die Osmolarität der angebotenen Zuckerlösung auch bei Darmgesunden Durchfall nach Belastung auf. Auch wurde beobachtet, daß, infolge der Streß-Situation des Kindes, ein Blutglucoseanstieg erfolgt, der nicht aus dem angebotenen Kohlenhydrat, sondern aus endogenen Depots stammt (46).

Eine enzymatische Analyse der Dünndarmschleimhaut wurde nie durchgeführt, da erniedrigte Lactasewerte hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz durch die anderen Untersuchungen geprüft werden müssen. Die oben genannten Autoren fanden in 10 % aller Beobachtungen ein dissoziiertes Verhalten von pathologischen Enzymaktivitäten einerseits und dem Ergebnis der Belastung sowie dem Stuhlverhalten andererseits (46).

Auf mögliche Diskrepanzen zwischen Blutzuckerverhalten und Stuhlgangssymptomatik weist auch Begemann hin (10): Disaccharide können im Jejunum über Osmorezeptoren die Magenentleerung hemmen. So kann bei verlangsamter Resorption eine flache Blutzuckerkurve entstehen, obwohl Ausscheidungs- und Metabolisierungsvorgänge konstant sind. Er weist darauf hin, daß die unverdauten Gärungsprodukte des Milchzuckers nicht unbedingt durchfällige Stühle bewirken müssen. Durch das Kompensationsvermögen des Kolons als "Reaktionsorgan" ist ein unterschiedliches Ausmaß an Resorption noch möglich.

Wir konnten beobachten, daß bei gesunden Kindern der Clinitest manchmal positiv ausfällt. Der schleimhautgesunde Darm toleriert ein relatives Überangebot an Zuckern.

Von den drei grundsätzlich möglichen Verfahren der Milchsäurebestimmung (kolorimetrische, titrimetrische und enzymatische Methoden) wurde hier die letztere angewendet. Durch den Boehringer-Testsatz ist diese mit Abstand die am unkompliziertesten durchzuführende und überdies noch die genaueste, da durch LDH spezifisch Lactat gemessen wird. Auf die verwirrenden Abläufe der anderen Methoden soll hier nicht näher eingegangen werden.

In der Literatur werden die Normalwerte für Milchsäure im Stuhl (auf Feuchtgewicht bezogen) zwischen 4,7 und 370 mg/24 Std. (Mittel: 160) angegeben (69).

Weijers et al. rechnen auch mit mg/100 g Stuhl (auf Feuchtgewicht bezogen) (76). Diese Autoren sprechen bei Lactatspiegeln über 50 mg/100 g Stuhl (bezogen auf das Feuchtgewicht des Stuhls) von einer fermentativen Diarrhoe (76).

Bezogen auf das Feuchtgewicht des Stuhls liegen auch nur wenige Werte aus unserer Vergleichsgruppe gesunder Kinder darüber (siehe Statistik).

Bei Bezug auf das Trockengewicht erhöhen sich diese Zahlen aber entsprechend.

In der Gruppe der Kinder mit Durchfällen variieren die Lactat Spiegel stark. Eine Abhängigkeit vom Lactoseanteil der Nahrung ist verständlich, jedoch bei diesen kleinen Gruppen nicht eindeutig nachzuweisen. Die wahre Menge der Lactose am Ort ihrer Spaltung ist, wenn die Kinder bei Gastroenteritis erbrechen, natürlich nicht sicher anzugeben.

Bei der Lactosebelastung gesunder Säuglinge einmal ohne Lactase-, einmal mit Lactasegabe fallen keine überzeugenden Unterschiede auf. Die zusätzliche Lactasegabe verbessert beim gesunden Kind die Lactosespaltung nicht.

In unserer Versuchsanordnung beträgt die Wirksamkeit des Enzympräparates nach 5 min. ungefähr 70 %, nach 10 min. ungefähr 96 % des Maximums, das hier nach 15 min. erreicht wurde.

Die Wirksamkeit in Abhängigkeit vom pH-Wert wurde hier so ermittelt: bei pH 1 : 43 %, bei pH 2 : 47 % des Maximums, das bei pH 3 bis 7 erreicht wurde.

Im Magensaft der Säuglinge wurden pH-Werte gemessen, bei denen in vitro das Präparat wirksam wäre, denn nach Beginn der Fütterung steigt der pH-Wert in höhere Bereiche. Will man das Enzympräparat anwenden, empfiehlt es sich, dieses nach Beginn der Fütterung zu geben.

Bei unserer klinischen Prüfung (in geringem Umfang) von Lactase 500 wurde kein überzeugender Unterschied zur alleinigen Gabe von Heilnahrung gesehen. So waren bei der Hälfte der untersuchten Kinder reduzierende Zucker im Stuhl nachzuweisen, der Lactatgehalt des Stuhles lag bei ihnen weit über den Grenzwerten, die nach

Weyers (76) für eine fermentative Diarrhoe sprechen. Mit der lactosefreien, bzw. -armen Heilnahrung wird der Darm von dem Prozeß der Lactosespaltung in Glucose und Galactose entlastet. Wir haben mit der diätetischen Behandlung von passagerer Lactoseintoleranz im Rahmen einer Durchfallerkrankung zufriedenstellende Resultate erzielt. Als Heilnahrung haben sich Multival plus und Humana-Heilnahrung (mit MCT), beide lactosereduziert, bewährt. In der Literatur wird die prompte Besserung einer passageren Lactoseintoleranz mit lactosefreier Diät nahrung beschrieben (3, 5, 36, 38, 39, 40, 43, 52, 56, 70). In zwei Arbeiten wird über eine erfolgreiche Behandlung der Lactoseintoleranz im Rahmen einer Durchfallerkrankung mit Lactasegabe zur Nahrung berichtet (34, 53). Der Autor der letzten Arbeit beschrieb bereits 1972 bei passagerem Lactasemangel eine Normalisierung der Stühle und ein gutes Gedeihen der Kinder unter lactosefreier Nahrung (al 110) (52).

Wir haben gesehen, daß das Lactasepräparat manchmal beim Auflösen verklumpt. Auch kann es erst kurze Zeit nach Verabreichung der belastenden Nahrung gegeben werden, da diese erst einen Anstieg des pH-Wertes des Magensaftes bewirken muß. (Bei Nüchtern-pH-Werten kann das Eiweißpräparat unwirksam werden).

So bleibt zu fragen, ob es überhaupt zweckmäßig ist, im erkrankten Darm die Spaltung der Lactose durch das Lactasepräparat ablaufen zu lassen, wenn das Weglassen der Lactose Sicherheit bietet und zudem auch billiger kommt (68).

Ein Anwendungsversuch des Enzyms scheint bei lactoseintoleranten Erwachsenen und älteren Kindern gerechtfertigt. Es muß sich zeigen, ob das Präparat überhaupt so sicher wirksam einsetzbar ist, daß die entsprechenden Speisen vertragen werden.

Zusammenfassung:

Die primäre und die sekundäre Form der Lactoseintoleranz werden besprochen und Methoden zur Diagnostik derselben erläutert. Mit deren Hilfe wird die sekundäre Form der Lactoseintoleranz bei einer Gruppe von 31 Säuglingen mit Enteritis aufgezeigt. Eine Gruppe mit 34 gesunden Kindern dient zum Vergleich. Es wird daraufhingewiesen, daß die Lactatspiegel bezogen auf Trockengewicht höher liegen, als in bisherigen Arbeiten unter Berücksichtigung des Feuchtgewichts angegeben wurde. Die Gabe eines zur Verfügung stehenden Lactasepräparates (Lactase 500 von der Firma Fresenius) wird mit dem Erfolg alleiniger Anwendung einer lactosefreien Diät verglichen.

Es zeigt sich, daß die Hälfte der mit Lactase versorgten Kinder Stühle mit reduzierenden Zuckern und sehr hohem Lactatgehalt absetzen.

Die in anderen Arbeiten vertretenen Ergebnisse werden diskutiert. Eine sicher nachzuweisende Wirkung des Lactasepräparates bei der Behandlung einer sekundären Lactoseintoleranz im Rahmen der Säuglingsenteritis kann durch unsere Untersuchungen nicht bestätigt werden.

Literaturverzeichnis:

- 1 Antonowicz, I., Reddy, V., Khaw, K., Shwachman, H.
Lactase Deficiency in Patients with Cystic Fibrosis
Pediatrics, 42, 492-500, (1968)
- 2 Arashima, S., Matsuda, I., Sato, N., Yoshioka, H.
Intestinal Disaccharidase Activity in an Infant with
Lactose Intolerance
Helvetia Paediatrica Acta, 26, 215-219, (1971)
- 3 Abdo-Bassols, F., Lifshitz, F., Diaz del Castillo, E.
Martinez-Garza, V.
Transient Lactose Intolerance in Premature Infants
Pediatrics, 48, 5, 816-826, (1971)
- 4 Auricchio, S., Rubino, A., Landolt, M., Semenza, G.,
Prader, A.
Isolated Intestinal Lactase Deficiency in the adult
The Lancet, August 17, 324-326, (1963)
- 5 Auricchio, S., de Ritis, G., de Cicco, N.
L'alimentazione nelle intolleranze agli zuccheri
La Pediatria, 79, 421-428, (1971)
- 6 Axton, J.H.M.
Intestinal Intolerance to Sugars in Children. A Review
The Central African Journal of Medicine, 18, 118-121, (1972)
- 7 Barnes, G.L., Bishop, R.F., Townley, R.R.W.
Microbial Flora and Disaccharidase Depression in the
Infantile Gastroenteritis
Acta paediatr. Scand. 63, 423-426, (1974)

- 8 Bayless, T.M., Huang, S.S.
Recurrent Abdominal Pain Due to Milk and Lactose
Intolerance in School-aged Children
Pediatrics, 47, 1029-1032 (1971)
- 9 Bayless, T.M.
Disaccharidase Deficiency
Journal of the American Dietetic Association,
60, 478-482, (1972)
- 10 Begemann, F.
Lactasemangel als Ursache chronisch-rezidivierender
Diarrhoen
Med. Klin., 67, Nr. 7, 233-239, (1972)
- 11 Bergmeyer, H.U.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1970
- 12 Bolin, T.D., et al.
Lactose Intolerance in Singapore
Gastroenterology, 59, 76-84, (1970)
- 13 Bolin, T.D., Davies, A.E.
Primary Lactase Deficiency: Genetic or Acquired?
Digestive Diseases, 15, 679-692, (1970)
- 14 Bowie, M.D., Brinkman, G.L., Hansen, D.L.H.
Aquired disaccharide intolerance in malnutrition
Tropical Pediatrics, June 66, 6, 1083-1091, (1965)
- 15 Bowie, M.D., Barbezat, G.O., Hansen, J.D.L.
Carbohydrate absorption in malnurtished children
American Journal of Clinical Nutrition, 20, 89, (1967)

- 16 Bowie, M.D.
Effect of lactose-induced diarrhoe on absorption
of nitrogen an fat
Archives of Disease in Childhood, 50, 363-366, (1975)

- 17 Chandrasekaran, R., Kumar, V., Walia, B.N.S., Moorthy, B.
Carbohydrate Intolerance in Infants with acute Diarrhoea
and its complications
Acta Paediatr. Scand. 64, 483-488, (1975)

- 18 Clarke, A.D., Podmore, D.A.
The Enzymatic Determination of Lactic Acid in Faeces in
Glycosidase Deficiency
Clin. Chim. Acta, 13, 725-730, (1969)

- 19 Coello-Ramirez, P., Lifshitz, F., Zuniga, V.
Enteric Microflora and Carbohydrate Intolerance with
Diarrhea
Pediatrics, 49, 233-242, (1972)

- 20 Cook, G.C., Dahlqvist, A., Asp, N.-G.
Lactose absorption kinetics in Zambian African subjects
Br. J. Nutr., 30, 519-527, (1973)

- 21 Cozzeto, F.J.
Intestinal Lactase Deficiency in a Patient with Cystic
Fiobrosis
Pediatrics, August, 228-233, (1963)

- 22 Dahlqvist, A.
Specificity of the Human Intestinal Disaccharidases
and Implications for Hereditary Disaccharide Intolerance
Journal of Clinical Investigation, 41, 463-470, (1962)

- 23 Dahlqvist, A., Lindquist, B.
Lactose Intolerance and Protein Malnutrition
Acta Paediatrica Scandinavica, 60, 488-494, (1971)
- 24 Danus, O., Urbina, A.M., Soriano, H., Guerrero, P.,
Macaya, J., Campos, C., Fernandes, M.E.
Intolerancia a la lactosa en el síndrome diarreico
agudo del lactante
Pediatrics (Chile), 13, 51-57, (1970)
- 25 Drube, H.Ch., Hansen, H.Th., Klein, U.E.
Untersuchungen der Disaccharidasenaktivität bei
idiopathischer Lactoseintoleranz und bei diffusen
Dünndarmerkrankungen
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 294-298, (1967)
- 26 Elliott, R.B., Maxwell, G.M., Kneebone, G.M., Kirke, D.K.
Lactose Digestion an Breast Feeding: a Nutritional
Survey in Australian Aboriginal Infants
Australian Paediatric Journal, 5, 109-113, (1969)
- 27 Frezal, J.F., Rry, J., Lamy, M.
Mod. Probl. Paediat. (Karger) Vol. 11, 113 (1968)
- 28 Fromantin, M.
Les intolerances aux disaccharides
Ann. Hyg. L. fr. Med. et Nutr., 6, 3, 25-32, (1970)
- 29 Gracey, M., Burke, V.
Sugar-induced diarrhoea in children
Archives of Disease in Childhood, 48, 331-336 (1973)
- 30 Gudmand-Hoyer, E.
Disaccharidmalabsorption
Med. Klin. 71, 261-266 (1976)

- 31 Harms, K.
Indikation und Aussagefähigkeit der Dünndarmsaug-
biopsie im Kindesalter
pädiat. prax. 13, 87-95, (1973/74)
- 32 Holzel, A., Schwarz, V., Sutcliffe, K.W.
Defective Lactose Absorption Causing Malnutrition
in Infancy
The Lancet, 1126-1128, (1959)
- 33 James, W.P.T.
Jejunal Disaccharidase Activities in Children with
Marasmus and with Kwashiorkor. Response to Treatment
Archives of Disease in Childhood, 46, 218-220, (1971)
- 34 Kawamura, M., et al.
Four Cases of Lactose Intolerance
The Journal of Pediatric Practice, 35, 64-70, (1972)
- 35 Kawasaki, H., Omura, T.
Diarrhea and its Relation with Lactose in Newborn
- 36 Kistler, H., Haemmerli, U.P.
Disaccharid-Malabsorptions-Syndrome als Ausdruck intestina-
ler Enzymopathien
Internist, 7, 242-250, (1966)
- 37 Levin, B., Abraham, J.M., Burgess, E.A., Wallis, P.G.
Congenital Lactose Malabsorption
Archives of Disease in Childhood, 45, 173-177, (1970)
- 38 Lifshitz, F., Coello-Ramirez, P., Contreras-Gutierrez, M.L.
The Response of Infants to Carbohydrate Oral Loads after
Recovery from Diarrhea
The Journal of Pediatrics, 79, 612-617, (1971)

- 39 Lifshitz, F., Coello-Ramirez, P., Gutierrez-Topete, G.,
Cornado-Cornet, M.C.
Carbohydrate Intolerance in Infants with Diarrhea
The Journal of Pediatrics, 79, 760-767, (1971)

- 40 Lorenzini, E.
Intolleranza transitoria neonatale al lattosio
Fracastoro, 61, 4, 489-560, (1968)

- 41 Lücking, Th.
Intestinale Aktivität von Disaccharidasen und alkalischer
Phosphatase in Jejunumbiopsien bei kindlichen Dünndarmerkrankungen
Europ. J. Pediat. 121, 263-277, (1976)

- 42 Mastella, G., Marcer, V.
Le disaccharidasi della mucosa intestinale nell'eta
infantile. Problemi metodologici ed applicazioni cliniche
Min. Pediatr. 21, 1618-1645, (1969)

- 43 Mengoli, V.
Fisiopatologia a nosografia del malassorbimento
intestinale nell'infanzia
Fracastoro, 61, 317-347, (1968)

- 44 Nakamura, R.
A Study of Sugar Metabolism based on Sugar Excretion
in Newborn
Report No. 2 Changes of Sugar and Lactic Acid in Stool
of Newborn

- 45 Niessen, K.H., Schmidt, K., Brüggmann, G.
Lactasemangel bei Kindern mit Mucoviscidose
Klinische Wochenschrift, 50, 390-391, (1972)

- 46 Niessen, K.H., Brüggmann, G., Schmidt, K.
Die Schwierigkeiten der Diagnostik eines klinisch-relevanten Disaccharidasen-Mangels
Mtschr. Kinderheilk. 123, 734-739, (1975)

- 47 Nordio, S., Lamedica, G.H., Vignolo, C., Berio, A.
Six cases of lactose intolerance. Lactose intolerance and coeliac disease. Disaccharidases activity in the intestinal mucosa ascertained with the peroral biopsy
Ann. paediat. 204, 3, (1965)

- 48 O'Donnell, A., Uriburu, G., Sola, H.A.
Tratamiento de la diarrea aguda del lactante
Therapia, 11, 58-65, (1970)

- 49 Olatunbosun, D.A., Kwaku Adadevoh, B.
Lactose Intolerance in Nigerian Children
Acta Paediatrica Scandinavia, 61, 715-719, (1972)

- 50 Paige, D.M., Leonardo, E., Cordano, A., Nakashima, J., Adrianzen, B., Graham, G.G.
Lactose Intolerance in Peruvian Children: Effect of age and Early Nutrition
The American Journal of Clinical Nutrition, 25, 297-310, (1972)

- 51 Paige, D.M., Leonardo, E., Nakashima, J., Adrianzen, B., Graham, G.G.
Response of Lactose-intolerant Children to Different Lactose Levels
The American Journal of Clinical Nutrition, 25, 467-469, (1972)

- 52 Palitzsch, D.
Prüfung einer lactosefreien Nahrung für die Säuglingsdiätetik
Kinderärztliche Praxis, 6, 278-281, (1972)

- 53 Palitzsch, D.
Diagnose und Therapie der Lactose-Malabsorption
Fortschr. Med. 9, 597-600, (1977)
- 54 Parijs, J., Barbier, F.
The enzymatic L (+) lactate determination in blood
Z. klin. Chem., 3. Jahrgang, Heft 3, 74-75, (1965)
- 55 Pena Angulo, J.
Procederes diagnosticos en una hipolactasia intestinal
Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig., 33, 329-342, (1971)
- 56 Plata-Rueda, E., Diaz, G., Duran, A.
Deficiencia transitoria de disaccharidasas en el curso
de la enfermedad diarreica aguda
Pediatria (Kolumbien), 11, 355-365, (1970)
- 57 Reddy, V., Pershad, J.
Lactase Deficiency in Indians
American Journal of Clinical Nutrition, 25, 114-119, (1972)
- 58 Rey, J., Rey, F., Schmitz, J., Frzal, J.
 β -Galactosidasas et intolerances au lactose
Archives Francaises de Pediatrie, 28, 1017-1020, (1971)
- 59 Rodriguez-de-Curet, H., Lugo-deRivera, C.,
Torres-Pinedo, R.
Studies on Infant Diarrhea: Sugar Transit and Absorption
in Small Intestine after a Feeding
Gastroenterology, 59, 396-403, (1970)

- 60 Rosenquist, C.J., Heaton jun., J.W., Friedland, G.W.
Gray, G.M., Zboralske, F.F.
Assessment of a Radiographic Method for Diagnosis of
Intestinal Lactase Deficiency: A Prospective Study
Investigative Radiology, 6, 40-43, (1971)
- 61 Rosenzweig, N.S.
Adult Lactase Deficiency: Genetic Control or Adaptive
Response?
Gastroenterology, 60, 3, 464-467, (1971)
- 62 Rosenzweig, N.S.
Dietary Sugars and Intestinal Enzymes
Journal of the American Dietetic Association,
60, 483-486, (1972)
- 63 Rossipal, E.
Diagnostik des Malassimilationssyndroms im Kindesalter
pädiat. prax, 16, 225-234, (1975/76)
- 64 Sahi, T., Isokoski, M., Jussila, J., Launiala, K.
Lactose Malabsorption in Finnish Children of School Age
Acta Paediatrica Scandinavia, 61, 11-16, (1972)
- 65 Saito, Y., Shibuya, T., Sekino, T.
Lactase Deficiency (Diarrhea Caused by Milk)
Japanese Journal of Clinical Medicine, 29, 1388-1393,
und 1558-1567, (1971)
- 66 Santos-Ocampo, P.D., Ludan, A.C., Lara, C.C., Ilarde, D.M.
Lactose Intolerance and Malnutrition among Filipino
Children
Philippine Journal of Pediatrics, 19, 22-28, (1970)

- 67 Shmerling, D.H., Auricchio, S., Rubino, A., Hadorn, B., Prader, A.
Der sekundäre Mangel an intestinaler Disaccharidase-aktivität bei der Coeliakie. Quantitative Bestimmung der Enzymaktivität und klinische Beurteilung
Helv. Paediat. Acta, 19, 507, (1964)
- 68 Shmerling, D.H.
Therapie der Krankheiten des Kindesalters, herausgegeben von G.-A. v. Harnack, 504/506 (Springer-Verlag 1976)
- 69 Sitzmann, F.C.
Normalwerte
Hans Marseille Verlag, München 1976
- 70 Skala, I., Lamacova, V., Pirk, F.
Lactose-free Milk as a Solution of Problems Associated with Dietetic Treatment of Lactose Intolerance
Digestion, 4, 326-332, (1971)
- 71 Solimano, G., Vallejos, E., Danus, O., Urbins, A.M.
Niveles de disacaridasas en la mucosa intestinal de lactantes con desnutricion calorico-proteica de 3 er grado. Su respuesta al tratamiento
Pediatria 14, 151-155, (1971)
- 72 Steininger, U., Theile, H.
Funktionsdiagnostik im Kindesalter
Thieme, Leipzig 1974
- 73 Sunoto, Suharnojo, Mangiwa, J., Sutedjo
Lactose Intolerance in Chronic Diarrhea among Indonesian Children
Paediatrica Indonesiana, 11, 1-6, (1971)

- 74 Varavithya, W., Vallyasevi, A., Charuchinda, S.
Lactose Malabsorption in Thai Infants
Tropical Pediatrics, 78, 710-715, (1971)
- 75 Weijers, H.A., van de Kamer, J.H., Dicke, W.K.,
Ijsseling, J.
Diarrhoea Caused by Deficiency of Sugar Splitting
Enzymes. I
Acta Paediatrica, 50, 55-71, (1961)
- 76 Weijers, H.A., van de Kamer, J.H.
Aetiology and Diagnosis of Fermentative Diarrhoeas
Acta Paediatrica, 52, 329-337, July 1963
- 77 Yamashita, F.
Verdauungskapazität der Lactose in bezug auf das
Lebensalter.
Lactoseprobleme bei Kindern, Lactosemalabsorption.
Vortrag auf dem 3. Herbst-Seminar-Kongress des
Berufsverbandes der Kinderärzte Deutschlands e.V.
Bad Orb, Oktober 1975

Herrn Prof. Dr. Windorfer danke ich für die
Übernahme des Korreferats und den Arbeits-
platz im Laboratorium der Kinderklinik.

Herrn Prof. Dr. Sitzmann danke ich für die
Überlassung des Themas und für seine freund-
liche Unterstützung bei der Bearbeitung des-
selben.

Lebenslauf:

Am 26. 9. 1947 wurde ich in Teterow/Mecklenburg als Sohn des Sattlermeisters Alois Kunz und seiner Ehefrau Erna Kunz, geb. Kaiser, geboren.

Von 1954 bis 1966 besuchte ich die Grund- und die Oberschule in Teterow.

Nach dem Abitur war ich 1 Jahr lang bis 1967 als vorimmatrikulierter Studienbewerber Hilfspfleger an der chirurgischen Universitätsklinik Rostock.

Von September 1967 bis Juni 1973 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock.

Von September 1973 bis Januar 1975 war ich Assistenzarzt an der Kinderabteilung der Krankenanstalten Güstrow/Mecklenburg.

Im Januar 1975 übersiedelten meine Frau und ich in die Bundesrepublik, wo ich seit Februar 1975 als Assistenzarzt an der Universitätskinderklinik in Erlangen tätig bin.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990